

D-vitamin mangel

Arbejdsgruppens medlemmer: Birgitte Baldur-Felskov, Malou Barbosa, Jens-Erik Beck Jensen (endokrinolog), Lis Brooks (tov-holder), Lotte Colmorn, Ole Kierkegaard, Åse Klømmensen, Rubab Agha Krogh, Christina Bording Rasmussen, Tine Schnack, Nana Wiberg.

D-vitamin mangel er en hyppigt forekommende tilstand, hvor især symptomer i bevægeapparatet dominerer. Nyere forskning tyder på at D-vitamin også er af betydning for en lang række celler og organsystemer og opfattes i dag som et prohormon.

Definition:

D-vitamin mangel kan defineres ved et serum 25-OHD niveau < 50 nmol/l

Imidlertid findes et enkelt optimalt niveau for D-vitamin ikke. Forskellige undersøgelser i litteraturen giver forskellige anbefalinger og varierer mellem 25-80 nmol/l. Let D-vitamin mangel anvendes ofte synonymt med insufficiens.

Serum 25-OHD niveauer:

- | | |
|------------------|-----------------------------------|
| • < 12,5 nmol/l | svær D vitamin mangel |
| • 12,5-25 nmol/l | moderat D vitamin mangel |
| • 25-50 nmol/l | let D vitamin mangel |
| • > 50 nmol/l | sufficient for knogler og muskler |
| • > 75 nmol/l | optimalt niveau |
| • > 200 nmol/l | risiko for toksicitet |

Anbefaling, profylakse:

Profylaktisk dosis for gravide uden risikofaktorer:

25 microgram D-vitamin dagligt

Sundhedsstyrelsen anbefaler 10 microgram. UpToDate anbefaler 20-25 microgram.

Profylaktisk dosis for gravide med risikofaktorer eller symptomer:

50 mikrogram D-vitamin dagligt indtil der foreligger D-vitamin status.

D-vitamin status afhænger af flere faktorer, herunder klima, soleksposition, brug af solbeskyttelse, beklædning, kostforhold, vitamintilskud, alder, hudfarve og BMI. Blodprøver anbefales af Sundhedsstyrelsen hos følgende

RISIKOGRUPPER:

- Kvinder med symptomer på mangel: muskelsvaghed og -smerter, knoglesmerter (også bækkensmerter), paræstesier, træthed, almen sygdomsfornemmelse, tremor, kramper.
- Tilslørede kvinder og kvinder, som undgår sol eksponering eller bruger creme med Solfaktor > 15
- Kvinder med øget hudpigmentering
- Kvinder med BMI >30 **og** manglende soleksponering
- Kvinder med Mb. Crohn, Colitis Ulcerosa, ventrikel- eller tarmresektion, osteoporose,
- Kvinder med lever- eller nyreinsufficiens
- kvinder med hypo/hypercalcæmi eller hyperparathyroidisme.
- Patienter i behandling med Fenytoin, Carbamazepin, colestyramin, amiodaron

Diagnosen:

Diagnosen kan stilles alene ved måling af s-25-OHD < 50 nmol/l.
Ved mangel s-25 OHD < 25nmol/l bør man undersøge D-vitamin status, Dvs

Blodprøver :

Normalområder

s-25-hydroxyvitamin D (s-25 OHD)	50 –200 nmol/l
s-parathyroideahormon (PTH)	1,3 – 7,6 pmol/l
s-Basiske fosfataser (BASP)	< 270 U/l
s-Calcium-ion., fri	1,15 –1,35 mmol/l

S-PTH ↑, BASP ↑og S-Ca-ion,fri ↓ påvirkes i nævnte rækkefølge svarende til sværhedsgraden

Behandling ved blodprøve-verificeret D-vitamin mangel:

Patientens D-vitamin niveau måles til Y nmol/l
Der stiles mod niveau på 75 nmol/l

Beregningsmodel S-25 OHD 75 nmol/l - Y nmol/l
Eksempel: ved niveau på 35 nmol/l anbefales 40 microgram dgl (75 – 35)

Ved svær D-vitamin mangel (12,5 nmol/l) suppleres med 100 microgram dagligt (4000 IE), eller ved manglende compliance nemmest med 28.000 IE ugentligt i form af kalciferol 300.000 IE/g 3 dråber pr uge i 8 uger (se recept nedenfor), hvorefter der fortsættes med 50 microgram (2000 IE) dagligt.

Kontrol: S-25OHD, S-PTH, Basiske fosfataser og S-Ca-ion, fri efter 3 uger og hver tredje måned indtil normalisering af værdierne.

Magistrel ordination af stærke D vitamindråber:

Rp. Kalciferol dråber 300.000 IE/g
No. 10ml

Ds. 3 dråber ugentlig i 8 uger
Mod D-vitamin mangel.

Der suppleres med tilskud af Calcium 1.000-1.500 mg dagligt for alle.

Omregning: 1 IE D-vitamin = 0,025 mikrogram
eller 400 IE D-vitamin = 10 mikrogram

Dråber og g : 1 gram svarer til 34 dråber. 1dr =8824 IE 3dr = 26470 IE

D-vitamin findes som ergocalciferol (plante derivet, D2) eller cholecalciferol (animalsk, D3). Sidstnævnte er mest effektivt, men dette er uden praktisk betydning.

Ref

1. Beck Jensen JE , Hyldstrup L. D-vitamin. Effekter, diagnostic og behandling. Månedsskrift for praktisk lægegerning. Dec 2009 87, 1361-67.

BAGGRUND

Metabolisme

Vitamin D er et prohormon, som er deriveteret fra kolesterol. Det dannes hovedsageligt ved ultraviolet (UV-B) bestråling af huden, hvor endogent 7-dehydrokolesterol fra binyrerne omdannes til cholecalciferol (D₃) ved UVB-stråling med bølglængder på 290-315 nm. Vitamin D fra kosten dækker højst 10-20 % af vort D-vitamin behov. D-vitamin fra kosten kommer primært fra fede fisk og æg (D₃) samt fra visse planter (ergocalciferol D₂). D-vitamin fra kosten udgør i Danmark ca. 2,5 - 4 µg pr. dag hos voksne. Både D₂ og D₃ er inaktive former, der omdannes til 25-hydroxy vitamin D (25-OHD) i leveren. 25-OHD hydroxyleres af 1-α-hydroxylase til vitaminets aktive form 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D). Denne proces foregår alt overvejende i nyrerne, men 1-α-hydroxylase findes sammen med D-vitamin receptoren udbredt i mange væv herunder bryst, prostata, colon, lunge, knogler, paratyroidea, pancreas, immunsystemet, karvæggen og i placenta. Kroppen lagrer D-vitamin, som 25-OHD, hvorfor Serum 25-OHD et godt mål på individets D-vitamin status. D-vitamin er et fedtopløseligt vitamin og deponeres derfor i fedtvæv.

Fysiologi

D-vitamins vigtigste fysiologiske funktion er at opretholde tilstrækkeligt høje koncentrationer af calcium og fosfat i blodet til at sikre optimale forhold for funktionen af nerver, muskler og knogler. D-vitamin stimulerer således Ca⁺⁺ og fosfat optagelsen i tyndtarmen en proces, som stimuleres af paratyroidea hormon (PTH) ved opregulering af 1-α-hydroxylase og som hæmmes af fibroblast vækst faktorer i nyrerne. 1,25(OH)₂D niveauet reguleres endvidere ved en negativ feed-back mekanisme, idet 1,25(OH)₂D aktivere enzymet 24 hydroxylase, som inaktiverer 1,25(OH)₂D til mindre aktive former. D-vitamin har fået øget opmærksomhed gennem de senere år, da nyere forskning tyder på, at vitaminet også har betydning for andre vigtige funktioner og mangeltilstande, er blevet associeret til type I DM, præeklampsi, MS, hjerte-kar sygdomme, immunrespons, cancer, mm. (beck Jensen)

Calcium metabolisme under graviditet

Under graviditeten stiger behovet af calcium betydeligt, for at kunne tilgodese det voksende fosters behov. Samlet under graviditeten overføres ca. 30 g calcium fra mor til barn, dette foregår primært i 3. trimester (Specker, 2004); (Kovacs, 2008) 99% deponeres i fostrets skelet. Det materielle merforbrug af Ca⁺⁺ sikres ved en D-vitamin-medieret øget Ca⁺⁺- absorption fra tarmsystemet (Kovacs, 2008), (Dror, 2010). Den fraktionelle calcium absorption øges fra 35% hos den ikke gravide til ca. 60% i graviditetens 3. trimester (Dror, 2010). (Evidens II-III)(Kovacs, 2008)

D-vitamin under graviditet og laktation

Den totale D-vitamin koncentration øges gradvist under graviditeten, og er ca. fordoblet i 3. trimester og skyldes øget aktivitet af 1-α-hydroxylase (Specker, 2004), (Kovacs, 2008); (Dror, 2010) Man har tidligere antaget, at den øgede calcium absorption fra tarmen udelukkende skyldtes den øgede koncentration af D-vitamin, men nyere studier har vist at den øgede calcium absorption allerede foregår i starten af graviditeten, langt før der ses stigning i D-vitamin niveauet (Kovacs 2008), hvorfor andre faktorer må medvirke til det

øgede Ca^{++} optag. Niveauet for 25-OHD øges ikke under graviditeten medmindre der tilføres D2 eller D3, men syntesen af det aktive $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ øges. Dette sker formentlig via aktivering af $1-\alpha$ -hydroxylase i placenta og nyrene. I graviditeten synes denne proces at være uafhængig af PTH niveauet.

Kun 25-OHD passerer placenta. Fosterets D-vitaminproduktion afhænger således af det maternelle s-25-OHD niveau (Park et al 1987, Salle et al 2000). Fosterets D-vitamin koncentration er korreleret til moderens (Dror, 2010);(Ginde,2010) Der er påvist $1-\alpha$ -hydroxylase i placenta og i den føtale nyre, og det antages, at dette sørger for produktionen af $1,25(\text{OH})_2$ hos fostret (Dror, 2010)

Modermælk indeholder kun beskedne mængder 25-OHD, som under almindelige danske forhold ikke er tilstrækkeligt til at dække spædbarnets D-vitamin behov. Amning fra en mor, som tager 2000 IE (50 mikrogram) D-vitamin dagligt, svarer til et tilskud til barnet på 10 mikrogram dagligt som dråber. (Ala-Houhala 1986). Et tilskud på 2000 IE/d øger modernes 25-OHD, men mængden af D-vitamin i mælken er stadig ikke tilstrækkelig til at øge spædbarnets 25-OHD niveau tilfredsstillende (Hollis et al.). Et tilskud på 4000 IE/d (100 mikrogram) ville til gengæld give sufficient D-vitamin til at sikre adækvat mængde hos moderen (25-OHD > 80 nmol/L) og det ammede spædbarn. Ammende kvinder har samme D-vitamin koncentration som ikke ammende (60 vs. 59 nmol/L) (Ginde).

D vitamin mangel

Ved D-vitaminmangel nedsættes kalciumabsorbtionen, hvilket bevirker nedsat se-Ca^{++} . Dette udløser en sekundær hyperparathyreoidisme, hvorved serum-kalcium holdes i niveau ved mobilisering af kroppens endogene kalcium-reserver (i praksis ved afkalkning af knoglerne) og øget renal reabsorption. Kun værdier over 50 nmol/l året igennem sikrer hos voksne individer, at der ikke opstår sekundær hyperparathyreoidisme med risiko for øget knogleomsætning, øget knogletab og senere udvikling af knogleskørhed (osteoporose). Værdier under 25-50 nmol/l betegnes ofte D-vitamin insufficiens, mens værdier under 25 og 12,5 nmol/l betegnes henholdsvis som mangel og svær mangel. Nyere forskning tyder således på at D-vitamin også har multiple funktioner i kroppen, som ikke er relateret til knogle metabolismen. D-vitamin mangel/insufficiens er således blevet associeret til udviklingen af kardiovaskulære sygdomme herunder diabetes samt flere former for cancer.(Rejnmar, 2007);Meget tyder på at D vitamin niveauer på 75-100nmol/L er optimale i forebyggelsen af disse sygdomme (1). D-vitamin mangel er ofte ledsaget af meget beskedne symptomer herunder træthed, myogene smerter. Men der kan være alvorligere symptomer og gravide med endokrinologiske komplicerede tilstande bør henvises til endokrinologiske speciallæger. Eksempelvis ved:

Sekundær hyperparathyreoidisme:	↑ PTH (> 7,6 pmol/l) sekundært til D-vitaminmangel
Hypovitaminose D-myopati:	primære symptombillede ved D-vitaminmangel (smerter, kraftnedsættelse, kramper)
Hypovitaminose D-osteopati:	↑ BASP (> 270 U/l) pga knoglededbrydning (risiko for patologiske frakturer)
Hypovitaminose D-osteomalaci:	histologisk diagnose for knogleforandringerne. En let hypocalcæmi kan være tilstede tidligt.

Grundet det øgede Ca⁺⁺ behov under graviditeten er graviditet og amning tilstande, hvor en latent D-vitaminmangel kan blive manifesteret og manifesterede mangeltilstande kan forværres, med risiko for symptomgivende maternel D-vitaminmangel (hyppigt), og kongenit rickets hos barnet (Mughal, 1999); (Park, 1987).

Risikofaktorer for D vitamin mangel

Risikofaktorer for udvikling af D-vitaminmangel er hovedsageligt relateret til lav sollyseksponering og i mindre grad D-vitamin fattig kost jvf. ovenfor. Syntesekapaciteten af D₃ i huden er stor, hvorfor "normal dansk livsførelse" ikke tidligere vurderedes at indebære nogen risiko for D-vitaminmangel (Glerup, 2000) (DFVF, 2004) status rapport Danmarks fødevarer- og veterinær forskning, 2004).

Generelt er der øget behov hos børn, gravide, multiparae, ammende, ældre, alkoholikere, overvægtige, patienter med tarmsygdomme og tarmresecerede, lever- eller nyreinsufficiens, samt patienter i behandling med visse farmaka (carbamazepin, barbiturater, fenytoin, kolestyraminer, paraffinolie, orlistat eller heparin)(Vestergaard, 2009).

Soleksponering

7-dehydrocholesterol omdannes i huden ved UVB-stråling med bølgelængde på 290-315 nm til prævitamin D₃. UVB strålingen slipper kun gennem ozonlaget, når strålevinklen er tilstrækkelig høj. I Edmonton, Canada, på breddegrad 52N (DK: 55N) er der kun UVB stråling april til oktober og kun fra kl. 11-18 (Holick, 2007).

I Danmark betyder det, at processen ligeledes kun foregår i sommerhalvåret og kun omkring middagstid. (Mosekilde, 2005) (Holick 1995). Det vil sige at D-vitamin produktionen i huden er fuldstændigt ophævet fra oktober til marts (Mosekilde, 2005). I sommerhalvåret giver soleksponering af hele kroppen indtil opnåelse af minimal rødme uanset pigmentindhold svarer til en oral dosis på ca. 15.000 IU (Holick, 2003). Et ophold i solen på 12 minutter ved bølgelængde på 290-315 nm giver en mængde 25-OHD niveau, der svarer til indtagelse af 75 mikrogram D-vitamin. Solens D-vitamin syntese i huden er stort set selvregulerende, idet der samtidigt foregår en nedbrydning, der øges, når D-vitamin mængden øges. D-vitamin koncentrationen kan derfor aldrig opnå toksisk niveau ved den dermale syntese (Hathcock, 2007); (Vieth, 2001); (Holick, 2007).

De aggressive kampagner mod hudkræft med opfordring til brug af solbeskyttelse har haft negativ indflydelse på danskernes D -vitamin status. Solcreme med SF 15, absorberer 99% af UVB strålerne, hvis påført korrekt. Dette resulterer i en 99 % mindre D-vitamin produktion (Holick, 2008). Som følge af ovenstående lider en stor del af den danske befolkning af D vitamin mangel/insufficiens (Glerup, 2000)

Hudfarve

Det naturlige pigment i huden svarer til solfaktor 8 - 30 afhængig af pigmenteringsgraden. Hos mørke individer foregår syntesen af D-vitamin 6-10 gange langsommere end hos lyse pga. det øgede indhold af melanin. Mørkhudede er derfor i større risiko for at udvikle D-vitamin mangel.

Selv i en landbobefolkning i Gambia tæt på Ækvator, hvor man går ude hele dagen næsten uden tildækning, har op til 80 % af ammende < 80 nmol/l D3 vitamin (Prentice, 2008). I en blandet befolkning på Hawaii havde 51 % af befolkningen < 75 nmol/l (Binkley, 2007). En undersøgelse fra South Carolina, hvor afro-amerikanere, latinamerikanere og caucasere deltog, viser at race er den vigtigste faktor for D-vitamin mangel (Johnson, 2010).

Påklædning

Betydningen af tilsløring illustreres i denne tabel fra Gellerup undersøgelsen (Glerup H,2000):

	Tilslørede arabere	Ikke-tilslørede arabere	Tilslørede danske kvinder	Danske kontroller
s-25-OHD <20nmol/l	96 %	89 %	60 %	9 %
s-25-OHD <10nmol/l	85 %	40 %	20 %	0 %
PTH (1,3-7,6 pmol/l)	15,6	11,8	5,7	2,7
BASP (80-270 U/l)	247,6	181,4	186,9	146,9

Undersøgelsens konklusioner var, at D-vitaminmangel er udbredt blandt individer tilslørede kvinder. Således havde langt størstedelen af tilslørede arabiske kvinder D-vitaminmangel (96 % havde s-25-OHD vitamin < 20 nmol/l, 85 % < 10 nmol/l), og s-25-OHD vitamin var i gennemsnit 7,1 nmol/l mod 47,1 nmol/l hos danske kvinder. S-PTH var gennemsnitligt næsten 6 x højere end de danske kvinders, som tegn på sekundær hyperparathyreoidisme og BASP dobbelt så høj sammenlignet med danske kontroller, som tegn på osteopati. Der ses således en additiv effekt af tilsløring og hudfarve.

Alder

Mængden af 7-dehydrocholesterol i huden falder endvidere med alderen, således har en 70-årig kun 25 % af en 20-årigs (Holick,1989), hvorfor D vitamin mangel er hyppigere blandt den ældre del af befolkningen.

Reference List

1. Briggs. Drugs of pregnancy and lactation. 2004.
Ref Type: Generic
2. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet 1982;1(8263):74-6.
3. Glerup h. D-vitamin: gamle paradokser og nye perspektiver. 5-1-2004.
Ref Type: Generic

4. Glerup H, Eriksen EF. [Vitamin D deficiency. Easy to diagnose, often overlooked]. Ugeskr.Laeger 1999;161(17):2515-21.
5. Glerup H. [Vitamin D deficiency among immigrants]. Ugeskr.Laeger 2000;162(46):6196-9.
6. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J.Intern.Med. 2000;247(2):260-8.
7. Glerup, H. Vitamin D-mangel hos invandrere. 13-11-2000.
Ref Type: Generic
8. Glerup, H. Vitamin D-mangel hos indvandrere. Månedsskrift for praktisk lægegerning 82, 75-87. 1-1-2004. Denmark, Fonden for tidsskrift for praktisk lægegerning.
Ref Type: Generic
9. Goswami R, Gupta N, Goswami D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. Am.J.Clin.Nutr. 2000;72(2):472-5.
10. Grover SR, Morley R. Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women. Med.J.Aust. 2001;175(5):251-2.
11. Heaney RP. Lessons for nutritional science from vitamin D. Am.J.Clin.Nutr. 1999;69(5):825-6.
12. Hollis BC and Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. Am.J.Clin.Nutr. 2004;79(5) 717-726.
13. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, Adams JS. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. J.Clin.Endocrinol.Metab 2000;85(10):3541-3.
14. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998;351(9105):805-6.
15. Mason RS, Diamond TH. Vitamin D deficiency and multicultural Australia. Med.J.Aust. 2001;175(5):236-7.
16. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. Arch.Dermatol. 1991;127(4):536-8.
17. Mosekilde, L. D-vitaminmangel og osteomalaci hos indvandrere. Klinisk Info, Lægekredsforeningen og Århus Amt , 1-2. 1-2-2002. Lægekredsforeningen og Århus Amt. Rubak, J. M..Ref Type: Generic

18. Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB. Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ* 1999;318(7175):39-40.
19. Nielsen EH. [D-vitamin and vitamin D deficiency among Asian immigrants]. *Ugeskr.Laeger* 1998;160(2):162-5.
20. Nozza JM, Rodda CP. Vitamin D deficiency in mothers of infants with rickets. *Med.J.Aust.* 2001;175(5):253-5.
21. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am.J.Clin.Nutr.* 2001;74(2):206-10.
22. Park W, Paust H, Kaufmann HJ, Offermann G. Osteomalacia of the mother--rickets of the newborn. *Eur.J.Pediatr.* 1987;146(3):292-3.
23. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ.* 2002;166(12):1517-24.
24. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am.J.Clin.Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1317S-24S.
25. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N.Engl.J.Med.* 1998;338(12):828-9.
26. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am.J.Clin.Nutr.* 1999;69(5):842-56.
27. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am.J.Clin.Nutr.* 2001;73(2):288-94.
28. Vieth R, Fraser D. Vitamin D insufficiency: no recommended dietary allowance exists for this nutrient. *CMAJ.* 2002;166(12):1541-2.
29. DFVF, 2004. D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres. Statusrapport. Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning. juli 2004. www.dfvf.dk
30. Vestergaard P. Sekundær osteoporose. 2009; www.DKMS.dk
31. [Nielsen LR](#), [Mosekilde L](#) Vitamin D and breast cancer [Ugeskr Laeger](#). 2007 Apr 2;169(14):1299-302.

32. Jørgensen SP, Bartels LE, Agnholt J, Glerup H, Nielsen SL, Hvas CL, Dahlerup JF. Vitamin D insufficiency--possible etiologic factor of autoimmune diseases. *Ugeskr Laeger*. 2007 Oct 22;169(43):3655-60. Review. Danish
33. Dror DK, Allen LH.
[Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions.](#)
Nutr Rev. 2010 Aug;68(8):465-77. Review.
34. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States.
Am J Obstet Gynecol. 2010 May;202(5):436.e1-8. Epub 2010 Jan 12.
35. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1740S-7S. Review.
- 35a. [Specker B. J Nutr](#). 2004 Mar;134(3):691S-695S. Nutrition influences bone development from infancy through toddler years.
36. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):520S-528S. Review.
37. Park W, Paust H, Kaufmann HJ, Offermann G. Osteomalacia of the mother-rickets of the newborn. *Eur J Pediatr*. 1987 May;146(3):292-3.

D-vitamin og gravide

Normal området for s-25(OH)D-vitamin

Prævalensen af D-vitaminmangel hos gravide opgives til mellem 18 og 86 % afhængig af geografisk område, etniske og kulturelle tilhørsforhold. (1) Desuden anvendes forskellige cut-off værdier for D-vitaminmangel, da der ikke er konsensus om, hvad normalområdet er.

D vitamin mangel er traditionelt blevet fastsat på baggrund af det kliniske billede med 25nmol/L som nedre cut-off, hvor risikoen for sygdomme i knoglerne rachitis hos børn og osteomalaci hos voksne er tilstede. De øvrige værdier er blevet fastsat på baggrund af

kroppens kompensatoriske mekanismer i relation til knogleomsætningen (PTH og Calcium stigning/fald), som influeres af D-vitamin niveauet (2, 3). De ovennævnte grænseværdier er meget omdiskuterede og i litteraturen ses en stigende tilslutning til fastsættelse af det optimale D-vitamin niveau omkring > 75-80nmol/. (4, 5) Hvad angår D vitamins cancerforebyggende og immunologiske egenskaber foreslås et optimalt s-25 OHD niveau på mindst 90-120nmol/L (6).

Vi har på baggrund af dette valgt at anvende >75nmol/L, som overgangen til sufficient D vitamin status i denne guideline

Prævalensen af D-vitamin mangel/insufficiens

Der findes ingen studier på prævalensen af D-vitaminmangel blandt danske gravide. Et nordisk studie (7) fandt lavere s-25 OHD hos gravide kaukasere end hos ikke-gravide kontroller, og s-25 OHD < 25nmol/l hos hhv. 35% i uge 12, 44% i uge 20 og 16% i uge 35 (forskellene i hyppighed kan formentlig tilskrives årstidsvariation, da uge 12 var vinter og uge 35 sommer for samtlige gravide). Ved at anvende 80 nmol/l som grænse havde over 95 % af både gravide og kontroller for lav D-vitamin uanset årstid. D-vitamintilskud på 5-12,5 mikrogram var forbundet med højere s-25 OHD, men forhindrede ikke D-vitamin mangel vinter/forår eller insufficiens uanset årstid. I et hollandsk studie med 29% vestlige gravide og de øvrige ikke-vestlige gravide fandtes lavere s-25 OHD hos ikke-vestlige, med s-25 OHD <25 nmol/l hos 84% af tyrkiske gravide, 81% af marokkanske gravide og 59% af øvrige ikke-vestlige gravide. (8) I en dansk population af raske ikke-gravide bloddonorer fandtes s-25 OHD < 25 nmol/l hos 0% og 18% hhv. sommer og vinter, mens s-25 OHD < 50 nmol/l hos 4% og 42%.(9) Ud fra ovenstående synes det rimeligt at antage, at hyppigheden af lav D-vitaminstatus også blandt danske gravide er betydelig, især fra oktober til marts.

Flere studier har påvist positiv korrelation mellem maternelle og neonatale serumniveauer af 25-OHD med koncentrationer hos nyfødte, som er lidt lavere end de maternelle (ca 80 %).(10-16) 25-OHD passerer placenta, hvorimod D-vitamin og 1,25(OH)₂ D-vitamin kun i ringe grad passerer. Efter fødslen ophører tilførslen af calcium og fosfat fra moderen, og der ses et fald i s-calcium til laveste niveau ca 2. levedøgn (13). For at opretholde calciumhomeostase er det nyfødte barn således afhængig af PTH og 1,25-(OH)₂ D-vitamin, hvoraf sidstnævnte dannes ud fra det i graviditeten tilførte 25-OHD-vitamin.

Tilskud til gravide

Der er ikke konsensus omkring rekommanderet daglig dosis af D-vitamin som supplement til kosten. Nordic Nutrition Recommendations 2004 anbefaler 10 mikrog/dg (400IE) tilskud til gravide uden risikofaktorer.(17) Disse anbefalinger er baseret på referencerne fra studier lavet i 1983 og 1986 i hhv Norge og Finland. Det drejer sig små observationelle studier. Det er denne vejledning Sundhedsstyrelsen bygger deres anbefalinger på.

Flere studier peger på, at D-vitamin tilskud i denne størrelsesorden ikke er tilstrækkeligt til at opretholde 25-OHD vitamin i normalområdet, hvilket er særligt udtalt i perioder, hvor D vitamin produktion fra sol ekspositionen ikke eksisterer (DK okt-marts)(18). Det er således blevet vist at kvinder, som har D-vitamin insufficiens i starten af graviditeten og som behandles med 25 mikrogram/dg forbliver insufficiante. (19, 20) For at opretholde endsige øge D-vitamin niveauet til normalområdet hos gravide (> 75nmol/L) er doser helt op til 50-

100 µg (2000IU-4000IU) blevet foreslået.(21). D vitamin tilskud i graviditeten diskuteres fortsat, og der er stor forskel på de nationale vejledninger, således anbefaler The Canadian Paediatric Society et dagligt tilskud på 50 mikrogram dagligt (22), USA 15 mikrogram dgl., og den Danske Sundhedsstyrelse 10 mikrogram dgl.

Sikkerhed

Personer fra geografiske områder med rigelig soleksposition hele året og udendørs arbejde har s-25 OHD niveauer på 110-130 nmol/l.(14) Dette tyder på at normale serumkoncentrationer af 25 OHD er >100nmol/l. Et tilskud på 25 mikrogram D-vitamin i sidste trimester øger s-25 OHD med ca 15 nmol/l. Derfor anses det for usandsynligt, at kvinder i en dansk gravid population opnår serumniveauer i det toksiske område ved at tage 25 mikrogram dagligt. Flere har undersøgt effekten af 25 mikrogram i graviditet uden rapportering af bivirkninger. Doser op til 250 mikrogram dagligt i 20 uger var ikke forbundet med bivirkninger, men var dog ikke udført på gravide.

Man er ophørt med injektions behandling, fordi optagelse var uensartet og ofte kun gav en beskedne stigning i D-vitamin niveauet.

Høje doser D vitamin er teratogent i dyreforsøg. Hos mennesker mangler der evidens for dette. Høje doser (100.000 IU dgl.) gennem hele graviditeten givet som behandling for hypoparathyreoidisme gav ingen føtale anomalier.(2) En tidligere mistanke om sammenhæng mellem højdosis D vitamin behandling i graviditet og forekomsten af supravalvulær aortastenose hos barnet afvises i gennemgang af litteraturen.(23) D-vitamins potentielle toksicitet har ikke kunnet vises ved doser < 10.000 IU dgl. til personer uden konkurrerende lidelser.

For at opdage de enkelte tilfælde af primær og tertiær hyperparathyroidisme, bør behandling ledsages af blodprøvekontrol, til steady-state.

Specielt forsigtighed bør udvises ved behandling af pt. med kendt TB, sarcoidose og lymfomer. Patienter med nyrestens anamnese skal behandles under monitorering for hypercalcæmi idet urin calcium ekskretion øges i graviditeten.

Konsekvenser af D vitamin mangel hos gravide

Det er veldokumenteret, at børn af mødre med svær D vitamin mangel har øget risiko for rachitis, osteomalaci, myopati samt hypocalcæmi og Kramper. Nyere forskning peger på, at maternel D-vitamin insufficiens (se-OHD> 25nmol/L) i graviditeten og gennem ammeperioden også kan have **betydning for det nyfødte barn** og for dets helbred senere i livet. Flere studier har påvist en association mellem lav fødselsvægt og vitamin D status, mens andre studier ikke har påvist en sådan sammenhæng (20, 24-27). Et cochrane review, som kiggede på D-vitamin tilskud i graviditeten og fødselsvægten, fandt ikke tilstrækkelig dokumentation for en sådan sammenhæng (28).

Det er ligeledes vist i enkelt studier, at knogle densiteten hos 9 årige, (evidens niveau II-3) (29), sværhedsgraden af astma hos småbørn (evidens niveau II-2) (30, 31), og risikoen for at udvikle type I diabetes (evidens grad II-2) (32, 33), er associeret til det materielle D-vitamin niveau under graviditeten.

D-vitamin status er også blevet associeret til udviklingen af **præeklampsi**. Der er fundet af en klar sammenhæng mellem et lavt D-vitamin og Ca⁺⁺ niveau og præeklampsi på diagnose tidspunktet (34). Årsagssammenhængen mellem D-vitamin og præeklampsi er

trods dette meget omdiskuteret. Studier som har kigget på D vitamin niveauet i 1.- og tidligt i 2. trimester forud for udviklingen af præeklampsi er ikke i overensstemmelse (35-38). To interventions studier har undersøgt i, hvor høj grad behandling med D-vitamin kan forebygge udviklingen af præeklampsi. Begge studier fandt en sammenhæng, som dog kun var signifikant i det ene studie. Desværre fik kvinderne i disse studier også andre tilskud, hvorfor den isolerede effekt af D-vitamin tilskud ikke kan vurderes ud fra disse studier (39, 40). Flere randomiserede interventions studier, der undersøger den isolerede effekt af D vitamin tilskud i graviditeten er påkrævet. Et endnu ikke publiceret klinisk randomiseret studie af Wagner og Hollis støtter en beskyttende effekt af høj dosis D vitamin (4000IE) mod Præeklampsi(41).

Reference List

1. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(5): 429
2. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4): 477-501
3. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23(11): 1859-63
4. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135(2): 317-22
5. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94(4): 483-92

6. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 55-71
7. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr* 2009; 102(6): 876-81
8. van dM, I, Karamali NS, Boeke AJ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(2): 350-3
9. Mosekilde L, Nielsen LR, Larsen ER, et al. [Vitamin D deficiency. Definition and prevalence in Denmark]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167(1): 29-33
10. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137(2): 447-52
11. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(3): 372-7
12. Dijkstra SH, van BA, Janssen JW, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Arch Dis Child* 2007; 92(9): 750-3

13. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(6): 835-9
14. Kimball S, Fuleihan G, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45(4): 339-414
15. Merewood A, Mehta SD, Grossman X, et al. Widespread vitamin D deficiency in urban Massachusetts newborns and their mothers. *Pediatrics* 2010; 125(4): 640-7
16. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006; 78(6): 337-42
17. Nordic Nutrition Recommendations. 2004.
Ref Type: Generic
18. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980; 281(6232): 11-4
19. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population--an interventional study. *BJOG* 2002; 109(8): 905-8
20. Mallet E, Gugi B, Brunelle P, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986; 68(3): 300-4

21. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(2): 273
22. Vitamin D supplementation: recommendation for Canadian mothers and infants. *12, 583-9. 2007. Canadian_pediatric_Society, Pediatric Child Health* 2007.
Ref Type: Generic
23. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5): 717-26
24. Brooke OG, Wood C. Growth in British Asians: longitudinal data in the first year. *J Hum Nutr* 1980; 34(5): 355-9
25. Brooke OG, Brown IR, Cleeve HJ, et al. Observations on the vitamin D state of pregnant Asian women in London. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(1): 18-26
26. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009; 85(4): 231-4
27. Villar J, bdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3): 639-49
28. Mahomed K, Gulmezoglu AM. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000228

29. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367(9504): 36-43
30. Camargo CA, Jr., Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 788-95
31. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 853-9
32. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1500-3
33. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, et al. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43(9): 1093-8
34. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, et al. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987; 316(12): 715-8
35. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3517-22

36. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20(5): 720-6
37. Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010; 56(4): 758-63
38. Shand AW, Nassar N, Von DP, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG* 2010; 117(13): 1593-8
39. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxæmia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24(1): 38-42
40. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr* 1990; 64(3): 599-609
41. (http://www.happyhealthylonglife.com/happy_healthy_long_life/2009/12/hollis.html).

Graviditet, amning og osteoporose

D-vitamin mangel er en velkendt risikofaktor for osteoporose pga D-vitamins samspil med calciumstofskiftet og knoglemineralisering.

Det er ligeledes velkendt, at graviditet og amning medfører en øget knogleomsætning pga ændringer i calciumstofskiftet i forbindelse med graviditet og amning (1).

Flere studier peger på, at der under normale omstændigheder kun ses et mindre ubetydeligt knogletab under graviditeten (2,3), mens amning synes at medføre et fysiologisk større tab af knoglemasse (6-10%) primært i trabelkulært knoglevæv (1,2,4).

Tabet i knoglemasse relateret til graviditet og amning synes at være reversibelt og normaliseres i årene efter fødsel og amning (2).

Multiple graviditeter og gentagne ammeperioder synes således ikke på sigt at øge kvindens risiko for postmenopausal osteoporose (5,6,7).

Det har ikke været muligt at finde nogle studier, der belyser sammenhængen mellem D-vitaminmangel i graviditeten, graviditet og amningsrelateret knogletab eller senere risiko for udvikling af postmenopausal osteoporose.

I sjældne tilfælde kan der i forbindelse med graviditet og amning opstå osteoporose og knoglebrud hos disponerede kvinder (8). Man skelner i litteraturen mellem to typer af osteoporose:

1. Transient osteoporose af hoften, der ses i 3. Trimester og manifesterer sig med smerter og nedsat bevægelighed af hoften og evt fraktur (8,9)

2. Graviditetsinduceret spinal osteoporose, der ses i månederne efter fødslen og manifesterer sig ved rygsmerter og evt fraktur af columna (8,10)

Begge tilstande er reversible og selvlimiterende.

Reference

1. "Interactions between breast, bone, and brain regulate mineral and skeletal metabolism during lactation": Wysolmerski, JJ; Ann. N.Y. SCI.; 1192(2010); 161-169. Evidens IV, D.
2. "Graviditet og amning – risikofaktorer for osteoporose?"; Kolthoff, N; Ph.Dafhandling v det sundhedsvidenskabelige fakultet, Københavns universitet, 1999. Evidens IIb, B
3. "Graviditet och amning är inte riskfaktorer för osteoporos eller fraktur"; Läkartidningen; Nr 5; 2005; Vol 102. Evidens IV, D
4. "Pregnancy and Lactation Confer Reversible Bone Loss in Humans"; Osteoporos Int (2001); 12: 828–834. Evidens III, C
5. "Effects of multiparity and prolonged breast-feeding on maternal bone mineral density: a community-based cross-sectional study"; Lenora, J et al.; BMC Women's health; 2009; 9; 19. Evidens III, C
6. "The relationship between Parity and Bone Mineral Density in Women Characterized by a Homogeneous Lifestyle and High Parity"; Streeten, EA et al; J.Clin.Endocrinol. Mteab; 2005; 90; 4536-4541. Evidens III, C
7. "Is osteoporosis in postmenopausal female patients related to previous pregnancies and/or miscarriages?"; Sioka, C et al; Lactation; 2007; 10;381-385. Evidens III, C

8. **“Calciummetaboliske ændringer i forbindelse med graviditet og amning”**;
Jens-Erik Beck Jensen, JEB et al; månedsskrift for praktisk lægegerning; 2005; okt (10), evidens IV, D
9. “Transient osteoporosis of the hip”; March, RM et al; Hip Int; 2010; 20(03):297–300.
Evidens IV, D
10. “A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures”; OXuoglu O et al; Rheumatol Int (2008) 29:197–201. Evidens IV, D

D-vitamin præparater			
Navn	D-vitamin indhold	Andet indhold	Bemærkninger
Calcichew-D3	5 mikrogram	500 mg calcium	
Gravitamin	10 mikrogram	multivitamin tablet	
Unikalk Silver	10 mikrogram	400 mg calcium	Findes både som tygge- og sluetablet
Unikalk Ekstra	10 mikrogram	300 mg calcium, 150 mg magnesium	
D3 Vit Økonomikøb	10 mikrogram		Fra Natur Drogeriet
Multi-tabs D3 vitamin	10 mikrogram		
Natural Vitamin D	10 mikrogram	300 mikrogram vitamin A	Fra Solgar
Multi-tabs Kalk + D	10 mikrogram	500 mg calcium	
Unikalk Forte	19 mikrogram	400 mg calcium	Findes både som tygge- og sluetablet
D-sun	20 mikrogram		Fra Biosym
D-Pearls	20 mikrogram		Halal certificeret gelatine
Multi-tabs Kalk + D	25 mikrogram	500 mg calcium	
Multi-tabs D3 vitamin	25 mikrogram		
BioVinci D-vitamin	25 mikrogram		
D vitamin	25 mikrogram		Fra Natur Energi, gelatine fra kalv
Natural Vitamin D	25 mikrogram		Fra Solgar
Kolos D vitamin	30 mikrogram	250 mg calcium	Deklareret acceptabel for både muslimer og jøder
Vitamin D	30 mikrogram		Fra Camette
Multi-tabs Kalk + D	35 mikrogram	500 mg calcium	
Multi-tabs D3 vitamin	35 mikrogram		
D	35 mikrogram		Fra Dansk farmaceutisk industri
Dstærk	35 mikrogram		Fra New Nordic, fri for gelatine
Mega D3 vitamin	35 mikrogram		Fra Natur Drogeriet
Unikalk Mega	38 mikrogram	400 mg calcium	
D-Pearls	38 mikrogram		Halal certificeret gelatine
Kalciferol dråber	300.000 IE/g 10 ml		Receptpligtig magitrel ordination laves på Glostrup apotek

Referencer vil blive sammenskrevne efter Sandbjerg 2011